doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.017

论著·临床研究

DGUOK 相关线粒体 DNA 耗竭综合征 1 例报道及文献复习

林桂枝　邱建武　邓梅　林伟霞　郭丽　宋元宗

（暨南大学附属第一医院儿科，广东 广州　510630）

［摘要］　该文患儿为 4 月龄男婴，主要临床表现为迁延性黄疸和肝脏肿大。多次生化检测结果均提示肝功能异常，伴甲胎蛋白和乳酸增高。遗传学分析结果证实患儿为 DGUOK 基因 c.589C>T(p.Gln197Ter) 和 c.687G>C(p.Trp229Cys) 突变，两者均为新突变类型，根据多种生物信息学软件及 ACMG 标准预测分别为致病性和可能致病性突变，从而确诊为 DGUOK 相关线粒体 DNA 耗竭综合征。文献复习发现，该病患儿以婴儿期起病的肝脏疾病表现为主要临床特征，部分患儿有神经系统表现。实验室检测结果主要表现为肝功能异常，血乳酸、血清铁蛋白和甲胎蛋白增高，以及低血糖。患儿 DGUOK 基因突变的异质性明显，其中错义突变最常见。该病预后不良，79.6% 的患儿在 3 岁前死亡。　［中国当代儿科杂志，2020，22（3）：274-279］

［关键词］　线粒体 DNA 耗竭综合征；DGUOK 基因；基因突变；儿童

DGUOK-related mitochondrial DNA depletion syndrome: a case report and literature review

LIN Gui-Zhi, QIU Jian-Wu, DENG Mei, LIN Wei-Xia, GUO Li, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: A boy, aged 4 months, had the major clinical manifestations of prolonged jaundice and hepatomegaly. Multiple biochemical tests revealed abnormal liver function along with elevated alpha-fetoprotein and lactate. Genetic analysis confirmed that the boy had the mutations of c.589C>T(p.Gln197Ter) and c.687G>C(p.Trp229Cys) in the DGUOK gene, both of which were novel mutations and were determined to be pathogenic and likely pathogenic respectively, by a variety of bioinformatics tools and the ACMG standard. Therefore, the boy was confirmed to have DGUOK-related mitochondrial DNA depletion syndrome. Literature review showed that onset of liver disease in infancy was the main clinical feature of this disease, and some children presented with nervous system manifestations. Abnormal laboratory results included abnormal liver function, increases in blood lactate, serum ferritin and alpha-fetoprotein, and hypoglycemia. Such children had marked heterogeneity of DGUOK gene mutations, with missense mutations as the most common type. This disease tended to have a poor prognosis, and 79.6% of the children died before the age of 3 years.　**[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(3): 274-279]**

Key words: Mitochondrial DNA depletion syndrome; DGUOK gene; Genetic mutation; Child

线粒体 DNA 耗竭综合征（mitochondrial DNA depletion syndrome, MDS）是一组由核基因致病突变导致的遗传性疾病，以受影响组织的线粒体 DNA（mtDNA）拷贝数减少为遗传学特征。MDS 患儿临床表现多样，通常分为肌病型、脑肌病型、肝脑型或神经胃肠病型 [1-2]。与肝脑型 MDS 相关的基因有 POLG1、DGUOK、C10orf2 和 MPV17 等 4 种，其中 DGUOK 基因突变导致脱氧鸟苷激酶（dGK）缺乏，是肝脑型 MDS 的常见病因 [3-4]。自 2001 年 Mandel 等 [5] 首次报道 DGUOK 相关 MDS 以来，国外报道的本病患儿已不少见 [4-36]，但国内文献中仅发现 1 篇比较典型的肝脑型 MDS 患儿文献报道 [37]，

［收稿日期］2019-10-09；［接受日期］2020-01-15
［作者简介］林桂枝，女，硕士研究生。
［通信作者］宋元宗，男，教授，主任医师。Email：songyuanzong@vip.tom.com。

不仅 DGUOK 基因突变谱有待完善，本病诊治经验也需要进一步积累总结。

本文在研究 1 例 MDS 患儿临床表现、实验室检查及 DGUOK 基因突变类型的基础上，进一步总结国内外文献中本病患者的临床和遗传学特征，为其诊断和管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患儿，男，4 月龄，因发现皮肤、巩膜黄染近 4 个月就诊。患儿生后第 4 天即出现皮肤、巩膜黄染，到 3 月龄时仍未消退，遂至某儿童专科医院住院诊治。期间查血生化指标发现丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、γ- 谷氨酰转肽酶（GGT）、总胆汁酸（TBA）、总胆红素（TBil）、直接胆红素（DBil）和间接胆红素（IBil）水平均升高，巨细胞病毒 IgM 水平升高（表 1）。纸片血串联质谱筛查未见明显异常，而尿 GC-MS 显示 4- 羟基苯乳酸和 4- 羟基苯丙酮酸水平升高。诊断为胆汁淤积症和巨细胞病毒感染。予抗病毒和对症支持治疗后，患儿黄疸无明显改善，于 3.4 月龄时出院。因黄疸加重，患儿于 3.6 月龄时再次住院，期间复查肝功能指标仍明显异常（表 1），且腹部超声检查发现肝脏弥漫性增大。继续予祛黄利胆等治疗，黄疸仍未明显改善。患儿 3.8 月龄时，因疑诊希特林缺陷病而停母乳喂养，改用无乳糖并强化中链甘油三酯的配方奶粉喂养，病情无好转。4 月龄时为明确病因遂至我院就诊。自起病以来，患儿精神食欲可，大小便基本正常。

患儿系第 2 胎第 2 产，孕 39^{+5} 周时，因疤痕子宫剖宫产，出生体重为 3 350 g，身长 51 cm。父母非近亲结婚，否认遗传病家族史。

体格检查：神志清楚，反应可。皮肤、巩膜轻微黄染，浅表淋巴结不大。头颅及五官无畸形。双侧瞳孔等大等圆，直径 3 mm，对光反射灵敏。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心音有力，律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软，肝脏右肋下 3.5 cm，质地中等，脾不大，肠鸣音正常。腹壁、膝腱和跟腱等生理反射存在，克氏、布氏和巴氏征均阴性。

辅助检查：生化检查发现肝功能明显异常（表 1），甲胎蛋白 256 350 ng/mL（参考值 0~10 ng/mL），25- 羟维生素 D 5.79 nmol/L（参考值 30~100 nmol/L）。线粒体 DNA 高敏感性测序分析未发现线粒体 DNA 变异。

表 1 患儿历次生化检查结果

指标（参考值）	3 月	3.2 月	3.6 月	4 月 *	4.3 月	5.5 月	5.6 月	5.9 月	6.2 月	6.3 月
ALT (5~40 U/L)	52	60	74	98	72	268	197	209	341	206
AST (8~40 U/L)	181	226	260	187	150	527	340	429	673	353
GGT (8~50 U/L)	250	192	173	125	130	97	85	72	67	62
ALB (35.0~55.0 g/L)	32.6	37.0	37.7	38.9	36.0	31.4	34.3	34.8	36.2	31.9
GLB (20.0~30.0 g/L)	14.5	16.5	11.9	15.5	13.7	14.5	17.1	14.0	16.0	12.5
TP (60.0~83.0 g/L)	47.1	53.5	49.6	54.4	49.7	45.9	51.4	48.8	52.2	44.4
TBil (2~19 μmol/L)	154.6	158.0	125.9	149.6	119.1	220.6	217.7	256.4	291.5	259.2
DBil (0~6 μmol/L)	65.2	63.7	41.4	69.4	68.2	110.4	114.1	137.9	140.4	123.2
IBil (2.6~20.9 μmol/L)	89.4	94.3	84.5	80.2	50.9	110.2	103.6	118.6	151.1	136.0
TBA (0~10 μmol/L)	247.9	253.4	240.1	215.1	–	–	299.2	340.3	–	289.4
AFP (0~10 ng/mL)	–	–	–	256 350	–	–	–	–	–	–
LACT (0.5~2.2 mmol/L)	–	–	–	–	2.45	3.62	–	4.20	7.49	5.94
CMV-IgM (0~22 U/mL)	32.9	–	33.8	–	–	–	11.8	–	–	–

注：* 示我院首诊时年龄。– 示未检测。[ALT] 丙氨酸氨基转移酶；[AST] 天门冬氨酸氨基转移酶；[GGT] γ- 谷氨酰转肽酶；[ALB] 白蛋白；[GLB] 球蛋白；[TP] 总蛋白；[TBil] 总胆红素；[DBil] 结合胆红素；[IBil] 非结合胆红素；[TBA] 总胆汁酸；[AFP] 甲胎蛋白；[LACT] 乳酸；[CMV-IgM] 巨细胞病毒 IgM 抗体。表中 AFP 数据为血清标本稀释后测量所得；受病情和检测条件等因素限制，未能定期复查。

1.2 代谢性肝病组套二代测序及 Sanger 测序验证

用 EDTA 抗凝管收集患儿静脉血 2 mL，并用 Mini Kit 试剂盒（杭州新景生物试剂开发有限公司）提取基因组 DNA。基因组 DNA 经打断、末端修复、扩增、纯化后，建立含有与代谢性肝病（包括胆汁淤积症）相关基因（ACADVL、B4GALT1、C10orf2、DBT、EARS2、FADD、SLC25A13、VIPAS39 及 VPS33B 等共 233 个基因）的基因组文库。用液相捕获试剂盒（迈基诺公司，中国）捕获上述目标基因，新一代测序仪 HiSeq 2000（Illumina 公司，美国）对其进行高通量测序。得出数据后进行基因序列的生物信息学分析，找出致病基因并判断其突变性质 [37]。

根据二代测序结果，提取患儿及其父母的外周血 DNA 进行 Sanger 测序，验证 DGUOK 基因突变。所用聚合酶链反应引物由 Primer Premier 5.0 软件根据 DGUOK 基因的 DNA 序列设计（表 2）并由北京迈基诺基因科技股份有限公司合成。PCR 具体反应体系、温度条件及流程参照文献 [37]。

表 2 DGUOK 基因突变位点的 Sanger 测序引物

外显子	位点	序列 (5' → 3')	退火温度 (℃)	片段长度 (bp)
4	c.589C>T	F: GGTTTGAACAGACATGGAACAAG	59.0	383
		R: TGCTGCAGGTAATGTCTACGC		
5	c.687G>C	F: TGGCTTGTAATGCCCAAGATAG	59.0	361
		R: GCTTGACATTTCCAACCATTTC		

1.3 生物信息学分析

通过 Ensembl Genome Browser（http://www.ensembl.org）中的人 DGUOK 基因的直系同源列表收集 152 个同源肽的氨基酸序列，然后使用 BLAST/BLAT Ensembl 软件（http://www.ensembl.org/Multi/Tools/Blast?db=core）进行比对。采用 MutationTaster（http://www.mutationtaster.org/）、PROVEAN（http://provean.jcvi.org/seq_submit.php）、PolyPhen2（http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/）、SIFT（http://sift.jcvi.org/）等在线软件工具，并结合 ACMG 标准 [38] 预测突变致病性。

1.4 文献回顾

首先以“线粒体 DNA 耗竭综合征”和“DGUOK”为关键词在 CNKI 数据库、万方数据库、维普数据库（建库至 2019 年 4 月）中检索，然后以“DGUOK”为检索词查阅 PubMed 数据库和人类基因突变数据库（建库至 2019 年 4 月）。收集资料信息完整患儿的临床和遗传学资料进行系统分析总结，包括基因突变类型、临床表现、实验室检查、影像学检查等。

本研究经暨南大学附属第一医院医学伦理委员会批准（批件号：KY-2019-048），并请父母签署知情同意书。

2 结果

2.1 遗传学分析结果

代谢性肝病组套二代测序检查发现患儿 DGUOK 基因存在 c.589C>T(p.Gln197Ter) 和 c.687G>C(p.Trp229Cys) 两个突变，而 Sanger 测序验证了该结果，并发现以上突变分别来自于父母（图 1）。突变 c.589C>T(p.Gln197Ter) 为无义突变，为极强的致病性证据（PVS1）。该无义突变与错义突变 c.687G>C(p.Trp229Cys) 均未被千人基因组数据库、人类基因突变数据库、外显子组测序项目、ExAC 数据库及 PubMed 数据库收录，满足中等强度的致病证据（PM2）。两个突变分别来自父母，也是中等强度致病证据（PM3）。此外，多种生物信息学软件分析均提示突变 c.687G>C(p.Trp229Cys) 具有致病性且影响蛋白功能，为支持性致病证据（PP3）。患儿黄疸、肝脏肿大及肝功能异常等主要临床表现和实验室改变符合 DGUOK 相关 MDS 特征，为支持性致病证据（PP4）。根据 ACMG 标准和指南 [38]，无义突变 c.589C>T(p.Gln197Ter) 评级描述为 PVS1+PM2+PM3+PP4，可判定为致病性突变；而错义突变 c.687G>C(p.Trp229Cys) 评级描述为 PM2+PM3+PP3+PP4，属于可能致病性突变。

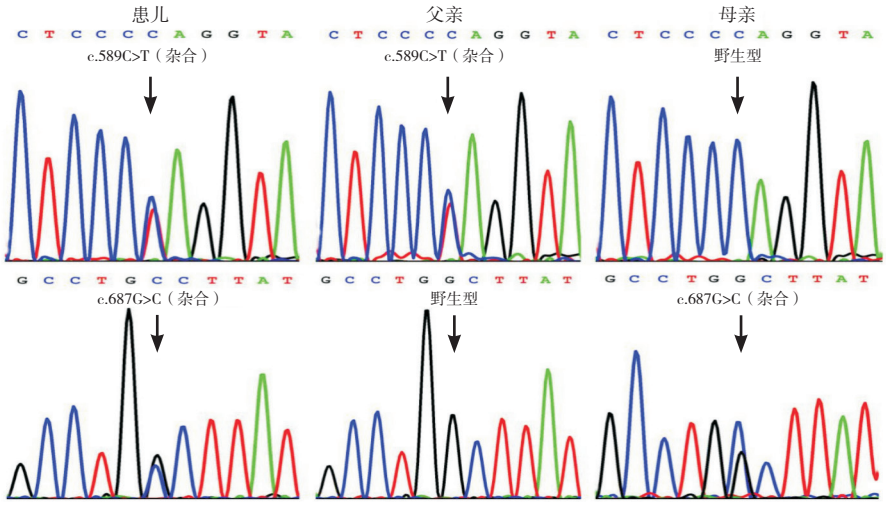

图 1　患儿及其父母 DGUOK 基因 Sanger 测序图　患儿 DGUOK 基因存在 c.589C>T(p.Gln197Ter) 和 c.687G>C (p.Trp229Cys) 的复合杂合突变，而其父母分别为相应突变的携带者。突变位点如箭头所示。

2.2　治疗与结局

患儿 4 月龄时首次至我院门诊就诊，诊断为“胆汁淤积症”，予门诊对症支持治疗并定期随访复查，但 ALT、AST、TBA、TBil 等肝功能生化指标持续异常（表 1）。7 月龄时因“皮肤、巩膜黄染加重合并发热”再次至我院门诊就诊，体格检查发现腹部膨隆，肝脏右肋下 6 cm，质地偏硬，诊断为胆汁淤积症和急性上呼吸道感染，予头孢克肟、骨化三醇等治疗。后失访，结局不明。

2.3　文献回顾结果

以“线粒体 DNA 耗竭综合征”和“DGUOK”为关键词，在 CNKI 数据库、万方数据库、维普数据库中仅检索到 1 例国内患者 [37]；以“DGUOK”为检索词查阅 PubMed 数据库、人类基因突变数据库，发现国外文献共报道本病患儿 112 例，涉及文献 33 篇 [4-36]。113 例患儿中，男女比例为 52∶57（4 例性别未注明）；新生儿期发病 56 例（49.6%），6 个月之内发病 96 例（85.0%）；主要临床表现为黄疸 67 例（59.3%），肝功能衰竭 66 例（58.4%），胆汁淤积 56 例（49.6%），肝脏肿大 41 例（36.3%），生长发育落后 41 例（36.3%），肌张力低下 37 例（32.7%），眼球震颤 24 例（21.2%），精神运动迟缓 14 例（12.4%），喂养困难 13 例（11.5%）。113 例患儿中，只有 77 例交代了地区，其中亚洲 37 例（48%），欧洲 31 例（40%），北美洲 4 例（5%），非洲 5 例（6%）。

实验室检验及检查方面（按实际检测病例进行统计）：血液 DBil、ALT、AST、乳酸和酪氨酸升高分别见于 100%（31/31）、96%（43/45）、95%（39/41）、94%（80/85）和 80%（28/35）的患儿；64.6%（73/113）的患儿发生过低血糖；甲胎蛋白（88%，46/52）和血清铁蛋白（91%，10/11）水平升高在患儿中也相当常见。78%（25/32）的患儿头颅 MRI 检查无明显异常，但 MRS 检查可见高乳酸峰（69%，9/13）。

预后方面：113 例患儿中，有 90 例（79.6%）死亡，死亡年龄在 14 d 至 30 个月，提示本病预后不良。

遗传学分析方面（按实际检测病例进行统计）：肝线粒体呼吸链酶活性测定结果显示，复合物Ⅰ（96%，43/45）、Ⅲ（93%，38/41）、Ⅳ（99%，46/47）、Ⅴ（93%，13/14）活性多有不同程度降低，而复合物Ⅱ活性大多正常（88%，37/42）。肝线粒体 DNA 定量测定结果显示，41 例（95%，41/43）DNA 拷贝数显著降低，为参考值的 2%~39%。113 例患儿共检出 61 种 DGUOK 基因突变类型，其中错义突变最常见（52%，32/61），其次为缺失突变（20%，12/61）、无义突变（11%，7/61）、剪接位点突变（8%，5/61）、插入突变（5%，3/61）和重复突变（3%，2/61）。

3　讨论

DGUOK 基因定位于染色体 2p13，由 7 个外显子组成，编码含 277 个氨基酸残基的脱氧鸟苷激酶（dGK）[39]。该酶磷酸化线粒体基质中嘌呤脱氧

核糖核苷，介导线粒体嘌呤核苷补救合成途径的第一步。线粒体 DNA 的合成需要脱氧核糖核酸三磷酸盐（dNTPs）的平衡供应，而线粒体 dNTP 池需要通过线粒体核苷补救合成途径持续供应 dNTPs 来维持。因此，DGUOK 基因的致病突变导致线粒体 dNTP 池失衡，最终引起 mtDNA 耗竭 [1]。dGK 是一个同源二聚体蛋白，每一个单体包含 5 个 β- 片层和 9 个 α- 螺旋结构。其中第 9 个 α- 螺旋 C 末端可与底物磷酸盐供体结合，对酶活性起着重要作用 [37]。无义突变 c.589C>T(p.Gln197Ter) 在核苷酸 589~591 处产生一个提前终止密码子，产生只含 196 个氨基酸残基的截短蛋白。该蛋白不含第 9 个 α- 螺旋结构域，因此将基本丧失 dGK 活性。错义突变 c.687G>C(p.Trp229Cys) 未被千人基因组数据库、人类基因突变数据库、外显子组测序项目、ExAC 数据库及 PubMed 数据库收录，与另一致病性突变分别来自父母，此外多种生物信息学软件分析提示该突变可能具有致病性且影响蛋白功能。上述两个 DGUOK 基因新突变将共同影响 dGK 的功能，导致 dNTP 池失衡，最终造成本文患儿线粒体 DNA 耗竭而出现一系列临床表现。

本文 MDS 患儿以黄疸、肝脏肿大及肝功能异常为主要临床特征，多次生化检查均显示 ALT、AST、GGT、TBA、TBil、DBil 和 IBil 这些指标升高。患儿 DGUOK 基因致病突变导致线粒体 DNA 耗竭，引起呼吸链功能障碍，从而导致受影响的器官能量产生不足，最终影响器官功能 [2,39]。肝脏和脑代谢旺盛，能量需求量也大，这就解释了文献回顾本病患儿以这两个系统受累表现为主的现象；而当 DGUOK 功能减弱较轻时可能导致孤立性肝病 [2]。本文患儿虽然 DGUOK 基因检出无义突变 c.589C>T(p.Gln197Ter)，但另一个突变 c.687G>C(p.Trp229Cys) 可能只是部分影响 dGK 活性，这可能是本研究 MDS 患儿以孤立性肝病表现为主要临床特征的原因。但随着病情的进展，是否最终会出现神经系统等其他系统受累表现，有待进一步研究。

除了肝功能异常，本文患儿还存在血乳酸增高，这可能与线粒体呼吸链功能障碍、能量产生不足、葡萄糖有氧酵解受抑制而无氧酵解增强有关 [2]。患儿尿液中 4- 羟基苯乳酸和 4- 羟基苯丙酮酸排泄增多，并非其特异性标志，也可见于肝功能障碍患者 [13]。值得一提的是，本文患儿甲胎蛋白水平高达 256 350 ng/mL。有研究表明许多 DGUOK 相关 MDS 患者血清甲胎蛋白水平升高，高达 85 000 ng/mL 以上。有研究表明血乳酸和甲胎蛋白的轻度升高可加强对 DGUOK 相关 MDS 的怀疑 [13]。

目前 MDS 治疗以对症支持为主，营养调节和辅助因子补充可能有益 [3,40]。由于多器官受累，MDS 患者的肝移植存在争议。据报道，一些患有孤立性肝病的患儿通过肝移植可存活达 10 年，而孤立性肝病患者在肝移植后可出现神经功能障碍 [40]。

本研究在报道 1 例 DGUOK 相关 MDS 患儿临床表现和实验室特点基础上，对本病基因型和临床表型特征进行了系统文献回顾。研究结果扩展了 DGUOK 基因突变谱，为患儿确诊和遗传咨询提供了依据，同时深化了对本病临床和实验室特征的科学认识，对其诊断和管理具有一定参考价值。

［参　考　文　献］

[1] El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(6): 1539-1555.

[2] Bennett B, Helbling D, Meng H, et al. Potentially diagnostic electron paramagnetic resonance spectra elucidate the underlying mechanism of mitochondrial dysfunction in the deoxyguanosine kinase deficient rat model of a genetic mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 92: 141-151.

[3] Kim J, Kang E, Kim Y, et al. MPV17 mutations in patients with hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Mol Genet Metab Rep, 2016, 8: 74-76.

[4] Pronicka E, Węglewska-Jurkiewicz A, Taybert J, et al. Post mortem identification of deoxyguanosine kinase (DGUOK) gene mutations combined with impaired glucose homeostasis and iron overload features in four infants with severe progressive liver failure[J]. J Appl Genet, 2011, 52(1): 61-66.

[5] Mandel H, Szargel R, Labay V, et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA[J]. Nat Genet, 2001, 29(3): 337-341.

[6] Ji JQ, Dimmock D, Tang LY, et al. A novel c.592-4_c.592-3delTT mutation in DGUOK gene causes exon skipping[J]. Mitochondrion, 2010, 10(2): 188-191.

[7] Spinazzola A, Invernizzi F, Carrara F, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes[J]. J Inherit Metab Dis, 2009, 32(2): 143-158.

[8] Fang W, Song P, Xie X, et al. A fatal case of mitochondrial DNA depletion syndrome with novel compound heterozygous variants in the deoxyguanosine kinase gene[J]. Oncotarget, 2017, 8(48): 84309-84319.

[9] Haudry C, de Lonlay P, Malan V, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 2 in a patient with a DGUOK mutation associated with hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Mol Genet Metab, 2012, 107(4): 700-704.

[10] Waich S, Roscher A, Brunner-Krainz M, et al. Severe DGUOK deficiency in Austria: a six-patient series[J]. J Pediatr

Gastroenterol Nutr, 2018, 68(1): e1-e6.
[11] Ünal Ö, Hişmi B, Kılıç M, et al. Deoxyguanosine kinase deficiency: a report of four patients[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(6): 697-702.
[12] Grabhorn E, Tsiakas K, Herden U, et al. Long-term outcomes after liver transplantation for deoxyguanosine kinase deficiency: a single-center experience and a review of the literature[J]. Liver Transpl, 2014, 20(4): 464-472.
[13] Sezer T, Ozcay F, Balci O, et al. Novel deoxyguanosinekinase gene mutations in the hepatocerebralform of mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. J Child Neurol, 2015, 30(1): 124-128.
[14] Al-Hussaini A, Faqeih E, El-Hattab AW, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial DNA depletion syndrome associated with neonatal cholestasis and liver failure[J]. J Pediatr, 2014, 164(3): 553-559.
[15] Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, et al. Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Pediatr Int, 2014, 56(2): 180-187.
[16] Kasapkara CS, Tümer L, Küçükçongar A, et al. DGUOK-related mitochondrial DNA depletion syndrome in a child with an early diagnosis of glycogen storage disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(5): e28-e29.
[17] Nobre S, Grazina M, Silva F, et al. Neonatal liver failure due to deoxyguanosine kinase deficiency[J]. BMJ Case Rep, 2012, 2012. pii: bcr1220115317.
[18] Mudd SH, Wagner C, Luka Z, et al. Two patients with hepatic mtDNA depletion syndromes and marked elevations of S-adenosylmethionine and methionine[J]. Mol Genet Metab, 2012, 105(2): 228-236.
[19] Douglas GV, Wiszniewska J, Lipson MH, et al. Detection of uniparental isodisomy in autosomal recessive mitochondrial DNA depletion syndrome by high-density SNP array analysis[J]. J Hum Genet, 2011, 56(12): 834-839.
[20] Kiliç M, Sivri HS, Dursun A, et al. A novel mutation in the DGUOK gene in a Turkish newborn with mitochondrial depletion syndrome[J]. Turk J Pediatr, 2011, 53(1): 79-82.
[21] Hanchard NA, Shchelochkov OA, Roy A, et al. Deoxyguanosine kinase deficiency presenting as neonatal hemochromatosis[J]. Mol Genet Metab, 2011, 103(3): 262-267.
[22] Brahimi N, Jambou M, Sarzi E, et al. The first founder DGUOK mutation associated with hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Mol Genet Metab, 2009, 97(3): 221-226.
[23] Lee NC, Dimmock D, Hwu WL, et al. Simultaneous detection of mitochondrial DNA depletion and single-exon deletion in the deoxyguanosine gene using array-based comparative genomic hybridisation[J]. Arch Dis Child, 2009, 94(1): 55-58.
[24] Dimmock DP, Zhang Q, Dionisi-Vici C, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion due to mutations in deoxyguanosine kinase[J]. Hum Mutat, 2008, 29(2): 330-331.
[25] Mousson de Camaret B, Taanman JW, Padet S, et al. Kinetic properties of mutant deoxyguanosine kinase in a case of reversible hepatic mtDNA depletion[J]. Biochem J, 2007, 402(2): 377-385.
[26] Freisinger P, Fütterer N, Lankes E, et al. Hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome caused by deoxyguanosine kinase (DGUOK) mutations[J]. Arch Neurol, 2006, 63(8): 1129-1134.
[27] Slama A, Giurgea I, Debrey D, et al. Deoxyguanosine kinase mutations and combined deficiencies of the mitochondrial respiratory chain in patients with hepatic involvement[J]. Mol Genet Metab, 2005, 86(4): 462-465.
[28] Tadiboyina VT, Rupar A, Atkison P, et al. Novel mutation in DGUOK in hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome associated with cystathioninuria[J]. Am J Med Genet A, 2005, 135(3): 289-291.
[29] Taanman JW, Kateeb I, Muntau AC, et al. A novel mutation in the deoxyguanosine kinase gene causing depletion of mitochondrial DNA[J]. Ann Neurol, 2002, 52(2): 237-239.
[30] Mancuso M, Ferraris S, Pancrudo J, et al. New DGK gene mutations in the hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome[J]. Arch Neurol, 2005, 62(5): 745-747.
[31] Diogo L, Grazina M, Garcia P, et al. Pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in the Centro region of Portugal[J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(5): 351-356.
[32] Salviati L, Sacconi S, Mancuso M, et al. Mitochondrial DNA depletion and dGK gene mutations[J]. Ann Neurol, 2010, 52(3): 311-317.
[33] Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad S, et al. Mutation spectrum and birth prevalence of inborn errors of metabolism among emiratis: a study from Tawam Hospital Metabolic Center, United Arab Emirates[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2014, 14(1): e42-e49.
[34] Sarzi E, Bourdon A, Chrétien D, et al. Mitochondrial DNA depletion is a prevalent cause of multiple respiratory chain deficiency in childhood[J]. J Pediatr, 2007, 150(5): 531-534.
[35] Wang L, Limongelli A, Vila MR, et al. Molecular insight into mitochondrial DNA depletion syndrome in two patients with novel mutations in the deoxyguanosine kinase and thymidine kinase 2 genes[J]. Mol Genet Metab, 2005, 84(1): 75-82.
[36] Mancuso M, Filosto M, Tsujino S, et al. Muscle glycogenosis and mitochondrial hepatopathy in an infant with mutations in both the myophosphorylase and deoxyguanosine kinase genes[J]. Arch Neurol, 2003, 60(10): 1445-1447.
[37] 邓梅 , 林伟霞 , 郭丽 , 等 . 线粒体 DNA 耗竭综合征 1 例临床特点和 DGUOK 基因突变分析 [J]. 中国当代儿科杂志 , 2016, 18(6): 545-550.
[38] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-423.
[39] Mahjoub G, Habibzadeh P, Dastsooz H, et al. Clinical and molecular characterization of three patients with Hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome: a case series[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 167.
[40] El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options[J]. Neurotherapeutics, 2013, 10(2): 186-198.1.

（本文编辑：万静）